

## Vitamin D Yetersizliği ve Obezite

Arif Altıntaş

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

Geliş Tarihi / Received: 11.08.2017, Kabul Tarihi / Accepted: 04.10.2018

**Özet:** Bu derleme makalesinde, Vitamin D (Vit D)-obezite ilişkisinin mekanizmasına güncel bilgiler ışığında açıklık getirilmeye çalışılmıştır. Bu ilişki, yağ doku hücrelerinde (adipozit) Vit D reseptörlerinin varlığının gösterilmesi ile başlamıştır. Yağ doku leptin, adiponektin ve resistin gibi hormonları ve TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 ve CRP gibi birçok inflamatuvar sitokin salgılar. Vit D mezodermal hücrelerin adipozitelere farklılaşması, çoğalması ve olgunlaşması sırasında aracı birçok adipogenik faktörü (adipokin) düzenler. Adipokinler, iştah ve doyma hissi, glikoz ve lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, yangı ve bağışıklık fonksiyonlarını etkiler. Adipozitelde antiinflamatuvar yollar Vit D ile uyarılır. Vit D, yağ dokuda I $\kappa$ B'nin fosforilasyonunu ve NF $\kappa$ B'nin çekirdeğe translokasyonunu inhibe ederek iltihaplanmayı engeller. Obezitede Vit D yağ dokuda aşırı depolanır, deride vitaminin yapımı azalır ve kanda düzeyi düşer. Vit D yetersizliği adipozitelde lipogenezi uyararak ve Ca akışını sağlayarak dokunun yağlanmasını hızlandırır. Sonuçta yağ doku iltihaplanır ve obezite gelişir. Viseral yağ doku IL, TNF- $\alpha$ , MCP-1 ve resistin gibi inflamatuvar adipokinleri salgılayarak hipertansiyon, insulin direnci, diyabet ve Vit D'nin metabolik anormalliklerine yol açar.

**Anahtar kelimeler:** Obezite, vitamin D, vitamin D yetersizliği, yağ doku

### Vitamin D Deficiency and Obesity

**Abstract:** In this review article, the mechanism of Vit D-obesity relationship was tried to be clarified in the light of current information. This relationship begins with the demonstration of the presence of Vit D receptors in adipose tissue cells (adipocytes). The adipose tissue secretes hormones such as leptin, adiponectin and resistin and many inflammatory cytokines such as TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 and CRP. In adipocytes, antiinflammatory pathways are induced by Vit D. Vit D regulates many adipogenic factors (adipokines) during differentiation, proliferation and maturation of mesodermal cells to adipocytes. Adipokines affect appetite and satiety, glucose and lipid metabolism, regulation of blood pressure, inflammation and immune functions. Vit D prevents inflammation by inhibiting phosphorylation of I $\kappa$ B and fatty translocation of NF[ $\kappa$ ]B in fat tissue. Obesity Vit D is excessively stored in the fatty tissue, the production of Vit D is reduced and the blood vit D level is lowered. Vit D insufficiency accelerates the fat grease of the adipose tissue by stimulating lipogenesis and providing calcium flow. As a result, fat tissue is inflamed and obesity develops. Visceral adipose tissue leads to hypertension, insulin resistance, diabetes and metabolic abnormalities of Vit D through the secretion of inflammatory adipokines such as IL, TNF-a, MCP-1 and resistin.

**Key words:** Adipose tissue, obesity, vitamin D, vitamin D deficiency

### Giriş

Günümüzde, Vit D yetersizliği ve obezite pandemik hastalıklar arasında yer alır ve her biri özellikle gelişmiş ölkelerde, insan ve hayvanlarda önemli sağlık sorunları oluşturur [61]. Obezlerde Vit D yetersizliği prevalansının yüksek olması nedeniyle obezite ile ilişkilendirilir [28, 29, 41, 49]. Vit D'nin nükleer ve membran reseptörlerinin (VDR) adipozitelde varlığının gösterilmesi yağ dokunun Vit D'ye cevap verdiğini ve onunla sıkı ilişkide olduğunu gösterir [18]. Obezitede Vit D yağ dokuda aşırı depolanır, deride vitaminin yapımı azalır ve kanda düzeyi düşer. Vit D yetersizliği yağ doku hücreleri

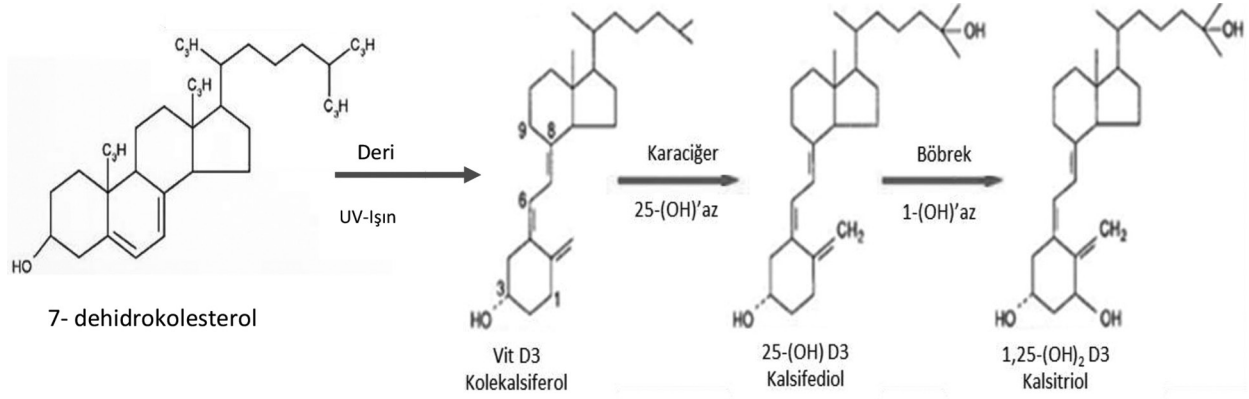
başta olmak üzere, vücuttaki her hücreyi olumsuz etkiler [30] ve diyabetten obeziteye, hipertansiyondan kalp ve damar hastalıklarına, nörodejeneratif hastalıklardan immun sistemle ilişkili bozukluklara kadar pek çok hastalığa ve klinik olguya yol açar [49, 59]. Vit D yetersizliği, adipozitelde lipogenezi uyarmak ve kalsiyum akışını sağlamak suretiyle yağlanmayı artırır [18]. Artan yağlanma ve yağ dokusundaki lokal iltihaplanma sistemik fizyolojik değişikliklerle obezite kaynaklı komplikasyonlara neden olur [4, 16, 19, 48]. Derlemede, Vit D-obezite ilişkisi ele alınmış ve ilişkinin mekanizmasına literatür bilgi ışığında güncel bir yaklaşımla açıklık getirilmeye çalışılmıştır.

## Vitamin D ve Obezite

### Vitamin D

Vitamin D sözcüğü kimyasal yapıları birbirinden farklı 5 tipi (D1, D2, D3, D4, D5) ifade eder. Baş-

lıcaları Vit D3 (kolekalsiferol) ve Vit D2'dir (ergokalsiferol). Vit D3 güneş ışınları ile deride 7-dehidrokolesterolden sentezlenir (Şekil 1). Vit D2 mantarlarda aynı yolla ergokalsiferolden oluşur [2].



Şekil 1. Deride Kolesterol'den Vit D3 sentezi ve metabolik aktif şekle dönüşü [2]

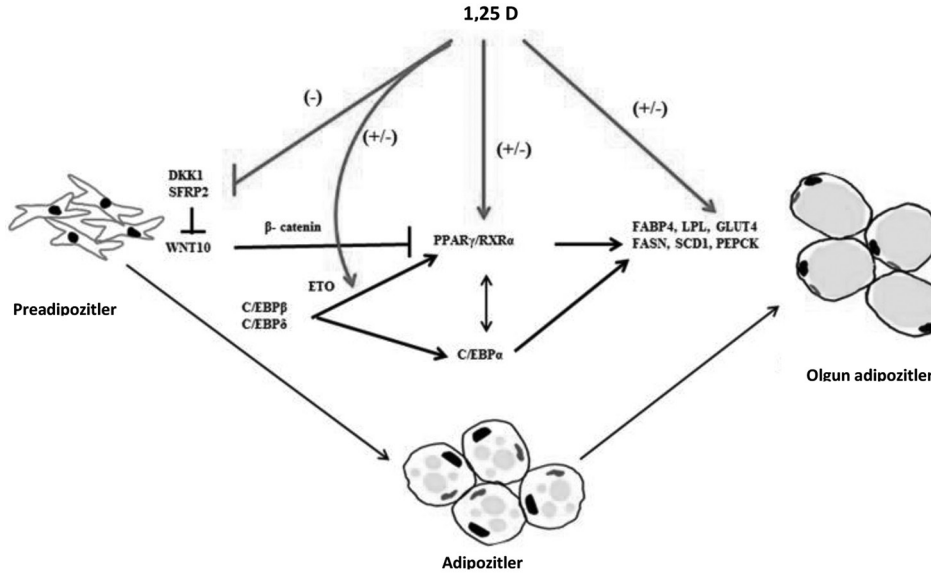
Deri sentezi vitaminin esas kaynağıdır [59]. Vit D kan dolaşımı ile karaciğere taşınır ve burada 25-hidroksilaz enzimi ile prohormon 25(OH)D'ye (kalsifediol, 25D) dönüştürülür. Bu, canlının Vit D durumunu belirlemede kullanılır. Vit D'nin bu şekli biyolojik olarak inaktiftir ve böbreklerde 1 $\alpha$ -hidroksilaz ile biyolojik açıdan aktif form 1,25(OH)2D'ye (kalsitriol, 1,25D) çevrilir ve dolaşıma bırakılır (Şekil 1). Kalsitriol plazmada taşıyıcı bir proteine (DBP) bağlanarak hedef organlara (bağırsak, kemik ve böbrek) taşınır [2] ve kanda Ca ve P dolaşımını düzenler, kemiğin sağlıklı büyümesini ve yeniden biçimlenmesini teşvik eder [7]. Kalsitriol nöromusküler fonksiyonları ve bağışıklık sistemini etkiler [59, 73]. Böbreklere ek olarak, kalsitriol, bağışıklık sisteminde monosit-makrofajlar tarafından da sentezlenir. Vit D reseptörü (VDR), monositler ve aktive olmuş T ve B hücreleri içine alan akyuvarlarda basılır ve hücrenin çoğalmasına ve farklılaşmasına katılır [59]. Vit D, infeksiyonla mücadele ve sağlıklı bir bağışıklık sisteminin korunması için de gereklidir [45]. Kalsitriol mikrobiyal hastalıklara karşı vücudu koruyan bir sitokin gibi davranır [1]. Vit D, bazı hormonların üretiminde ya da biyolojik aktivitesinde görev alır ve bu hormonların dengesizliklerinde rol üstlenir [55].

Besinsel kaynaklardan gelen Vit D2 ve Vit D3 şilomikronlara alınır ve lenfatik sistem ile venöz

dolaşıma taşınır. Deride yapılan veya diyetle alınan Vit D yağ hücrelerinde depolanır ve gerektiğinde salınır [2]. Güneş ışığına aşırı maruz kalma, provitamin D3'ü ve Vit D3'ü inaktif ürünlere dönüştürür. 1,25D, metabolizmada prekürsörü olan 25D üretimini sınırlar [6]. Obezitede hem 25-hidroksilasyon hem de 1- $\alpha$  hidroksilasyon bozulur. In vitro çalışmalar [33, 46] 1,25D'nin adipogenezini inhibe ettiğini ve adipozit apoptozunu indüklediğini göstermiştir. Serum P, Ca, fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) ve diğer faktörler 1,25D'nin böbrek üretimini artırıp azaltabilir. 1,25D negatif feedback ile kendi sentezini ve paratiroid bezleri tarafından PTH sentezini ve salgılanmasını inhibe eder. Kalsitriolün VDR'ne bağlanması, onun bağırsakta Ca emilimine katılan taşıyıcı proteinlerin (TRPV6 ve kalbindin vb.) gen ifadesinde bir transkripsiyon faktörü olarak hareket etmesine izin verir [9].

Vit D yetersizliğine obezlerde oldukça sık rastlanır [28, 29, 41]. Obezlerde IL-6, TNF ve CRP gibi serum inflamatuvar belirteç seviyeleri ile pozitif ilişki söz konusudur [42]. Bu bağlamda, Vit D'nin iltihaplanma (yangılanma) üzerindeki etkisi in vitro adipozitler kullanılarak araştırılmış [52, 53] ve adipozitlerin proinflamatuvar özellikler gösterdiği saptanmıştır. Antiinflamatuvar yollar adipozitlerde Vit D düzeyleri ile aktive edilir [23, 37, 39]. VDR-gen modifikasyonu, obezitede Vit D'nin kısmen ayrış-

tırma proteinleri (UCP1) basımı yoluyla beyaz yağ dokunun esmerleşmesi, yağ asidi oksidasyonu ve enerji metabolizmasını regüle eder [63, 64]. 1,25D mezodermal hücrelerin adipozitlere farklılaşması, çoğalması ve olgunlaşması sırasında aracı birçok adipogenik faktörü düzenler (Şekil 2).



**Şekil 2.** Adipogenezde düzenleyici faktörler üzerine 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> etkisi [18]

[DKK1: dickkopf1; SFRP2: Salgılanan kıvrılma ile ilgili protein 2; WNT10: kanatsız tip MMTV entegrasyon site ailesinin 10 nolu üyesi; ETO: C/EBPβ yardımcı baskılayıcı eight twenty-one; C/EBP α,β,γ: CCAAT/arttırıcı bağlayıcı protein α,β,γ; PPARγ/RXRα: Peroksizom proliferatör-aktive edilmiş reseptör γ /retinoid X reseptör alfa; FABP4: yağ asidi bağlayıcı protein 4; LPL: lipoprotein lipaz; FASN: yağ asidi sentaz; SCD1: stearil-coA desaturaz-1; GLUT4: glikoz taşıyıcı tip 4; PEPCK: fosfoenolpiruvat karboksikinaz]

Vitamin D (Vit D) yetersizliği güneşten kaçınma ya da Vit D'den eksik diyetle beslenme sonucu ortaya çıkabilir [74]. Yetersizlik, açlık hissine ve aşırı yemeye neden olan insülin direnciyle de bağlantılıdır [18]. Kan dolaşımında Vit D yeterli düzeyde olduğunda, yağ hücreleri yağ oluşturma ve depolama fonksiyonunu yavaşlatır [30]. Kan Vit D seviyesi düşük olduğunda PTH ve kortizol düzeyleri yükselir. Bu hormonların yüksek seviyede olması vücudu obur bir organizmaya dönüştürür, vücut yağları yakmak yerine depolamaya başlar [71]. Klinik çalışmalarda, Vit D takviyesi ile serum leptin düzeyinde gözlenen artışa rağmen [26, 38] Vit D'nin klinik önemi iddia aşamasındadır [17, 34]. Vit D takviyesinin adiponektin ve leptin salınımı üzerine önemli bir etkisi görülmediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur [22]. Serum Vit D düzeyinde değişikliklerin plazma adiponektin düzeylerinden bağımsız olarak plazma leptin düzeyleri ile önemli derecede ilişkili olduğu kabul edilir. Ancak, adipokinlerin, özellikle obezite üzerine odaklanarak

Vit D yetersizliği tipik olarak kandaki prohormon 25D düzeyinin ölçülmesi ile belirlenir [73]. Kan 25D düzeylerinin normal aralığı insanlarda 20-100 ng/mL [50-250 nmol/L]; köpeklerde 25-100ng/ml (\* Kanda 25D için 1.0 nmol/L=0.4 ng/mL ve 40 IU=1 µg olarak hesaplanır.) olup insanlarda <20 ng/ml; köpeklerde <25 ng/ml Vit D yetersizliğini gösterir [44, 47, 58].

etkili bir şekilde gözden geçirilmesi için daha geniş çalışmaların gerekli olduğu düşünülmektedir [15].

### Obezite

Obezite, vücudun gereksiniminden fazla enerji içeren gıda alımı ve hareketsizlik nedeniyle yağ doku artışı ve bunun sonucunda da vücut ağırlığının artması olarak tanımlanır [50, 61]. Ancak, başka faktörler de obezite nedenleri arasında yer alabilir [2, 40]. Örneğin; hayvanlarda kısırlaştırma obezitenin bir diğer nedeni olabilir. Kısırlaştırılan hayvanların metabolik faaliyetlerinde yavaşlama sonucu kilo artışı şekillenir [8]. Hayvanlarda tiroid bezinin normalden fazla ya da az çalışması obezite nedeni olabilir [69]. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre [62] vücut kütle indeksi 30 kg/m<sup>2</sup> ye eşit ya da büyük olan insanlar obez kabul edilmektedir.

Yağ doku memelilerde yaşam için hayati önem taşır. Açlık durumunda, enerji ve ısı üretimi için gerekli olan serbest yağ asitlerinin (FFA) ana kaynağını oluşturur [18]. Memelilerde beyaz yağ doku

(WAT) ve kahverengi yağ doku (BAT) olarak iki tip yağ dokusu bulunur. Bunların işlevleri, hücre-sel kompozisyon ve lokalizasyonları birbirinden farklıdır [25]. WAT, vücudun yağ dokusunun ana bileşeni ve enerji substratları olan FFA'lerinin kaynağı konumundadır [5]. WAT, 50'den fazla sitokin, kemokin, hormon benzeri faktör ve diğer mediyatörleri kapsayan yüzlerce biyolojik aktif molekülü serbest bırakır [36, 66]. Bu mediyatörler sadece WAT hücreleri tarafından üretilmez, WAT içindeki fonksiyonlarla ilgisi olmayan vücudun diğer farklı doku ve organları tarafından da üretilir ve salınır [36]. Adipokinler, iştah ve doyma hissi, glikoz ve lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, yangı ve bağışıklık fonksiyonlarını etkiler [36, 66].

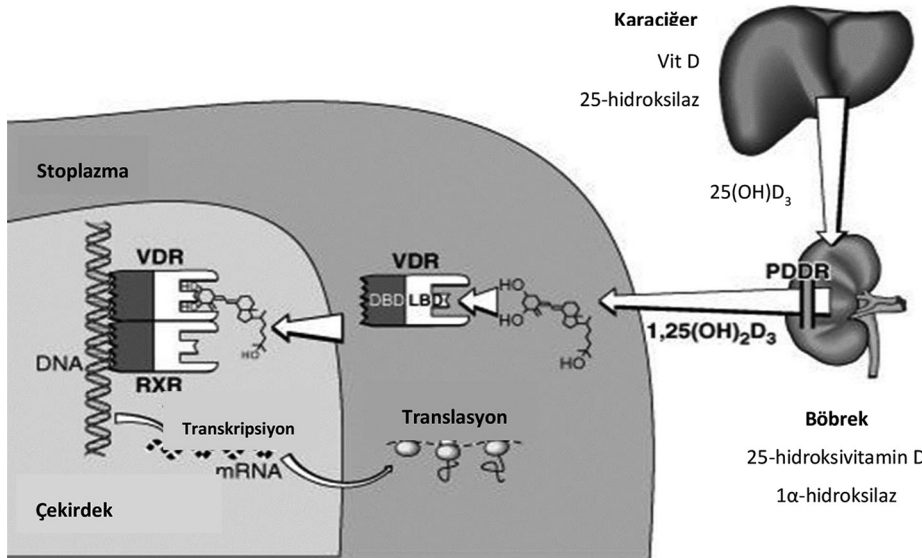
Obezite sistemik metabolik homeostazı bozarak stres oluşturur. Ayrıca, WAT, karaciğer ve bağışıklık hücreleri gibi metabolik olarak aktif bölgelerde bir yangılanma sürecini de aktive eder. Sonuç olarak, dolaşımdaki proinflatuar sitokinler, hormon benzeri moleküller ve diğer yangı belirteçlerin seviyeleri artar [5]. Bu, obezite ile ilişkili yangısal hastalıkların gelişimi ile bağlantılı kronik aktif bir yangılanma durumunu ifade eder [5, 16].

Obezite sadece insanlığı tehdit eden bir sağlık sorunu değildir. Hayvanlar da obezite tehdidiyle karşı karşıya kalabilir ve obez olabilirler. Sıçanlardan farelere, evcil hayvanlara ve laboratuvar primatlarına kadar çok sayıda memelide artan oranlarda obeziteden söz edilmiştir [2, 40]. Hayvanlarda, insanlardaki gibi boy ile kilo oranı diye bir kavram yok-

tur. Bir Beagle hep şişmanmış gibi, bir av köpeği ise hep zayıfmış gibi görünür. İnsanlarda, bu genellikle ideal vücut ağırlığının %20-25'i kadar yüksek bir orandır. Aşırı olan bu derece köpek ve kediler için de önemlidir. Bir kedi veya köpeği obez olarak nitelendirebilmek için hayvanın ırk standardına bağlı olarak belirlenen vücut ağırlığının yaklaşık %15-20 fazlasına erişmiş olması gerekir [3]. Obeziteye bağlı Vit D yetersizliği, muhtemelen vücut yağ bölümlerinde birikimi nedeniyle deri ve beslenme kaynaklı Vit D3 ün biyoyararlanımının düşmesi ile ilişkilidir [65]. Obezitenin göstergelerinden biri olan vücut kütle indeksindeki (VKI) bir birim artış, kan Vit D düzeyinde yüzde 1,15 azalmaya neden olur [72]. Obezitede Vit D yağ dokuda aşırı depolanır, deride vitaminin yapımı azalır ve kanda düzeyi düşer. Vit D yetersizliği de adipozitlerde lipogenezi uyarmak ve Ca akışını sağlamak suretiyle yağlanmayı artırır [18]. Artmış yağ doku kütlesi, yağ dokunun endokrin ve metabolik işlevlerindeki değişikliklerle ve leptin, TNF $\alpha$ , IL-6, monosit/makrofaj kemoatraktan protein-1 (MCP-1), resistin ve adiponektin dahil olmak üzere biyolojik olarak aktif birçok proteinin üretimi ve salgılanması ile [32, 54] infiltrate immün hücrelerin sayısında artışa neden olur [60, 67].

### Vit D – Obezite ilişkisinin mekanizması

Vit D'nin nükleer ve membran reseptörlerinin (VDR) adipozitlerde varlığının gösterilmesi yağ dokunun Vit D'ye cevap verdiğini gösterir ve Vit D-yağ doku ilişkisine örnek oluşturur (Şekil 3) [18].



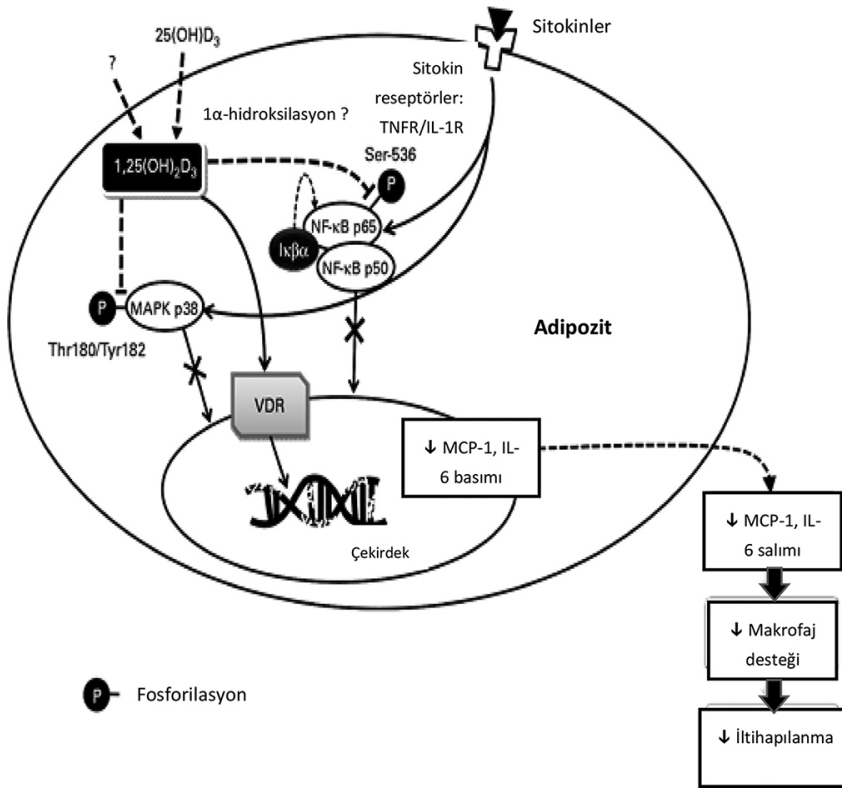
Şekil 3. Yağ dokunun Vit D'ye cevabı ve protein basımı [18]

CaSR: kalsiyum algılayan reseptör; VDR: Vit D reseptörü; RXR: retinoid X reseptörü; DBD: DNA Bağlayıcı Domain LBD: Ligand Bağlayıcı Domain



Obezite, esasında, yağ dokunun hafif iltihaplanmasıdır. Bir zamanlar fizyolojik olarak atıl olduğu düşünülen yağ dokusu, çok büyük bir endokrin organ olup [32, 66] salgıladığı leptin, adiponektin ve resistin gibi hormonlar ve TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 ve CRP gibi birçok inflamatuvar sitokin ile aktif bir dokudur [16, 35]. Vit D, adipozitlerde inflamatuvar sitokin salımı ve yangı oluşumu üzerine etkilidir (Şekil 4). Dolaşımdan ya da komşu hücrelerden alınan 1,25(OH) $_2$ D $_3$  adipozitlere transfer edilir. Do-

laşımından ya da komşu hücrelerden alınan 25(OH)D $_3$  adipozitlerde 1 $\alpha$ -hidroksilazla 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 'e dönüşür. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ , p38 MAPK'nın ve insan adipozitlerinde p65'in fosforilasyonunu önleyerek I $\kappa$ B $\alpha$  basımı ile NF- $\kappa$ B sinyalizasyonunu inhibe eder. Sonuçta yağ hücreleri tarafından proinflamatuvar araçların (MCP-1 ve IL-6) gen basımı ve protein salımı, monosit/makrofaj desteği ve yağ doku iltihaplanması yavaşlar (Şekil 4) [18].



Şekil 4. Adipozitlerde Vit D3 sinyal mekanizması [18]

TNFR: tümör nekroz faktör reseptörü; IL-1R: interlökin 1 reseptörü; MAPKp38: p38 mitogen ile aktive protein kinaz; NF- $\kappa$ B: Nükleer faktör-kappa  $\beta$ ; I $\kappa$ B: İnhibitör kappa  $\beta$ ; IL-6: interlökin 6; MCP-1: makrofaj-monosit kemoatraktan protein-1

Vit D yetersizliği yağ dokudan in vitro leptin salgılanmasını güçlü şekilde engeller ve dokunun iltihaplanmasına neden olur [18, 34]. Bu iltihaplanmada visceral veya subkutan yağ, sonuçlarının değişikliği nedeniyle incelenebilir.

Proinflamatuvar enzimlerin aktivitelerini araştıran bir çalışmada [31], visceral yağ dokusuna (VAT) kıyasla subkutan yağ dokuda (SAT) IL-6 ve IL-15 sentezinde yüksek düzeyler tespit edilmiştir. Bazı çalışmalar [31, 51], meta-inflamasyona katkısı açısından VAT'a kıyasla SAT'da artan pro-inflamatuvar sitokin basımını önemsemektedirler. Diğer bazı araştırmacılara göre [70], visceral yağ, subkutan yağla kıyasla, interlökin, TNF $\alpha$ , MCP-1 ve resistin gibi

inflamatuvar adipokinleri salgılayarak metabolik anormalliklere (insülin direnci, diyabet ve Vit D'nin metabolik anormallikleri) yol açar. Yağ dokudan enerji dengesi, yangı oluşturma, yangı oluşumunu engelleme ve insuline karşı direnç oluşumunda etkili çok sayıda adipokin salınmaktadır. Bunlar, Vit D ile olan ilişkileri ve obezite üzerindeki rollerinden dolayı incelenmeye değer bulunmaktadır [15, 16, 18, 34].

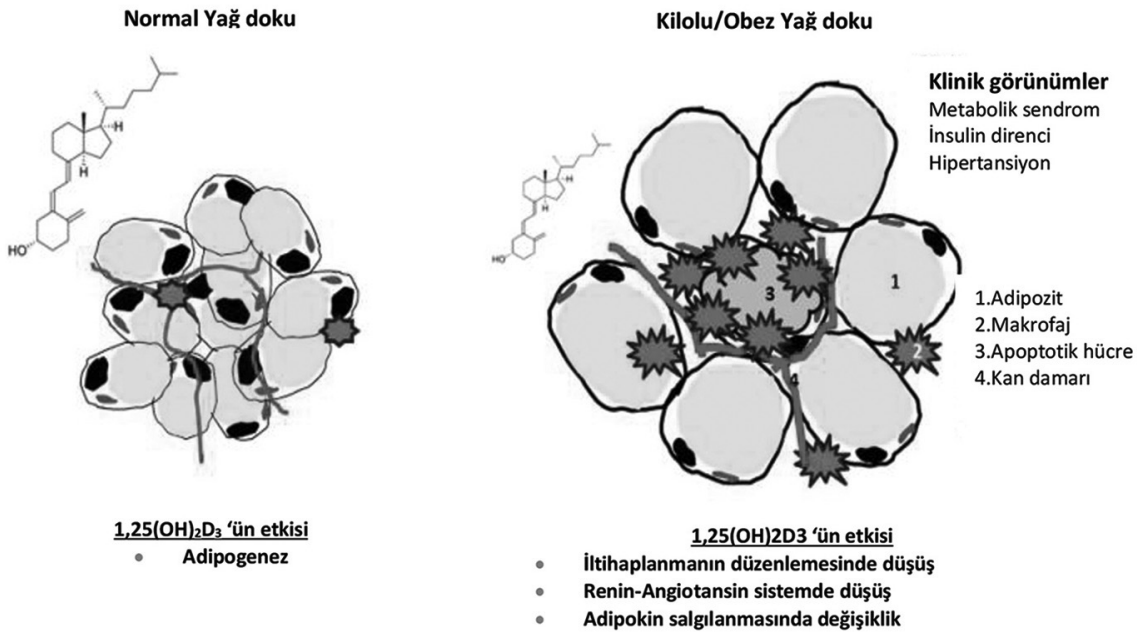
Obezitede, adipozitlerin hipertrofisi sırasında, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , PG-E2 sentezi uyarılır, adipozitler ölür (apoptozis) ve nötrofiller, monositler ve T-hücreleri kalıcı olarak aktive edilir. C reaktif protein (CRP) de inflamatuvar sitokinlere cevaben onla-

rın pro-inflamatuar etkisini güçlendirir. Hiperplastik adipozidler de damarlanmadan uzak kümelenmiş oluşumdan kaynaklanan hipoksi nedeniyle TNF- $\alpha$ , interlökinler (IL-1, IL-6), MCP-1 ve PAI-1 genleri indükler [18]. Adipozidler içine gömülü haldeki makrofajlar, lipid damlacıklarını fagosite eder ve yüksek lipid birikiminden açığa çıkan, reaktif oksijen türlerini serbest bırakan ve daha fazla hücrel stres oluşturan ölü adipozidler yutar, sindirirler [56]. Obezlerde lipid damlacıklarının karaciğer tüketiminin (otofaji) yetersiz regülasyonu trigliserid birikimine, endoplazmik retikulum stresine ve insülin direncine yol açar [14].

Vit D-obezite ilişkisi Vit D'nin yağ dokuda adipogenez düzenleyici faktörler ve adipozidlerde yangı ve enerji homeostazi üzerine etkisi ile açıklanabilir [18]. Vit D yetersizliğinin yağ dokudan in vitro leptin salgılanmasını güçlü şekilde engellediği saptanmıştır [34]. Adipokin salgılanmasındaki bozukluklar aşırı vücut ağırlığı ve birçok hastalık arasındaki bağlantı için önemli bir mekanizmadır. Obezitede düşük dereceli yangılanmanın, osteoartrit, kardiyovasküler hastalık, diyabet gibi kronik

hastalıklarda nedensel bir rol oynadığı düşünülmektedir. Örneğin, TNF- $\alpha$ , insülin reseptörlerinin aktivasyonunu bloke ederek insülin duyarlılığını değiştirir. Ayrıca obezite, artan oksidatif stres nedeniyle birçok obezite-ilişkili hastalığa yol açabilir [35].

Aşırı yağ yüklenmesinden sonra yağ dokudan taşarak ortaya çıkan anormal (ektopik) yağ deposu, taşıma veya saklama sırasında yağ damlacıklarını saran makrofajlarda köpük hücrelerinin oluşumuna neden olur. Makrofajlar lipid damlacıkları fagosite ederler ve adipozit yangılanmasının göstergesi olan adipozit ağırlık kaybına yol açarlar. Adipozidler hiperplazi ve hipertrofisi, yağ yükleme sırasında diğer adipokinlerden proinflamatuar sitokinleri serbest bırakarak daha çok makrofaj çeken mitokondriyal ve endoplazmik strese neden olur [14]. Vit D sağlıklı yağ dokuda adipogenez düzenler, kilolu ya da obez yağ dokuda ise, obezitenin düzenlenmesinde ve renin-angiotensin sistemde düşüş, adipokin salgılanmasında değişiklikler yoluyla klinik olarak hipertansiyon, metabolik sendrom ve insülin direnci gözlenir (Şekil 5).



Şekil 5. Normal ve Obez Yağ doku üzerine 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün etkisi [18]

Adipozidlerde iltihaplanma ve enerji homeostazi Vit D seviyeleri ile düzenlenir. Adipozidlerde lipopolisakkarit (LPS) ve TNF- $\alpha$  uyarıları spesifik re-

septörler (TLR4, IL-6R, TNFR) üzerinden nükleer faktör kappa-B (NF $\kappa$ B) veya p38 mitogen ile aktive protein kinaz (P38MAPK) aracılığıyla IL-6, TNF- $\alpha$

ve IL-1 $\beta$  gibi inflamatuvar genler sinyalizasyona bağımlı olarak kopyalanır. Vit D düzeyleri yeterli ise 1,25(OH)2D3 inhibitör kappa-B (I $\kappa$ B $\alpha$ ) fosforilasyonunu ve NF $\kappa$ B'nin çekirdeğe P38MAPK şeklinde translokasyonunu inhibe ederek iltihaplanmayı engeller. Ancak, Vit D düzeyleri yetersiz ise adipozitler iltihaplanır ve obezite gelişir [18].

Adipozitlerde, adenozin monofosfat (AMP) ile aktive olmuş protein kinaz (AMPK) ve nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) bağımlı bir protein deasetilaz olan sirtuin 1 (SIRT1), kritik enerji sensörleri ve inflamatuvar düzenleyiciler olarak görev yaparlar. Obezlerin visceral yağ dokusunda düşük AMPK aktivitesi, yağ doku iltihaplanması (inflamasyon) ile yakından ilişkilidir [24]. Genetik olarak obez ve yüksek yağlı diyetle beslenen kemiricilerdeki çalışmalar, vücut yağ depolamasının AMPK aktivasyonundan etkilendiğini göstermiştir [12, 20, 43]. AMPK bir yandan NAD/NADH oranını artırarak SIRT1 aktivitesini artırırken diğer yandan, yağ doku makrofaj infiltrasyonunu ve inflamasyonu düşürür [10, 21, 68]. Ayrıca, AMPK ve SIRT1, peroksizom proliferatif aktive reseptör gama koaktivatörü 1 $\alpha$  (PGC1  $\alpha$ )'nin fosforilasyonu ve deasetilasyonu ile yağ asidi oksidasyonu ve mitokondriyal biyogenezin regülatörleri olarak da görev yaparlar [11]. SIRT1, diyete bağlı obeziteyi ve iltihaplanmayı ve obezite ile ilişkili metabolik fonksiyon bozukluklarını önler [13, 27]. Buna ek olarak, Vit D adipozit yağ birikimini azaltır ve adipozitlerdeki SIRT1 aktivasyonunu artırır [15]. Böylece, AMPK ve SIRT1 aktivasyonu, obezite ve obezite ile ilişkili metabolik fonksiyon bozukluklarını önlemede anahtar düzenleyiciler olarak görev alırlar [15].

## Sonuç

Düşük kan 25D derişimleri ile obezite arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Ancak, Vit D'nin obezite gelişimi sırasında adipozit doku oluşumu, adipokin üretimi ve salgılanması ve yağ dokusu iltihaplanması üzerine etkilerinin mekanizmaları konusunda bazı farklı görüşler nedeniyle netlik kazanmasına katkı sağlayacak ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Obezlerde yağ dokusu artar ve Vit D bu dokuda daha fazla depolanır, deride vitaminin yapımı azalır ve sonuçta kan Vit D düzeyi düşer. Vit D yetersizliği adipozitlerde lipogenezi uyararak

ve kalsiyum akışını sağlayarak yağlanmayı artırır. 1,25-(OH)2D3 inhibitör kappa B'nin (IKB) fosforilasyonunu ve nükleer faktör kappa-B (NFKB) 'nin çekirdeğe P38-mitojen aktive protein kinaz (P38MAPK) şeklinde translokasyonunu inhibe ederek yağ dokuda iltihaplanmayı engeller. Yetersizliğinde ise doku iltihaplanır ve obezite gelişir. Yüksek vücut kütle indeksinin kalsiyum algılayan reseptör (CaSR) proteinde daha büyük bir artış nedeniyle obez dokudan daha çok proinflamatuvar sitokin salgınır. Dinamik bir doku olan yağ dokuda hüküm süren metabolik reaksiyonların çok daha ayrıntılı araştırılmasından şüphesiz ilginç sonuçlar alınabilir. Yağ doku oluşum mekanizması, obezite şekillenmesinde işlev ve değişikliklerin izlenmesi bilimsel olduğu kadar obezite ve obezite-ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi için de gereklidir.

## Kaynaklar

1. Adams JS, Hewison M (2010). Update in vitamin D. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 95 (2):471-78.
2. Anonim (2015). "About Vitamin D". University of California, Riverside. November 2011. Retrieved January 24, 2015.
3. Anonim (2017). Kedi ve Köpeklerde Obezite. <http://www.floryahayvanhastanesi.com/pet-kutuphane/keci-ve-kopeklerde-obezite>. Erişim tarihi: 28.04.2017.
4. Antuna-Puente, B.; Feve, B.; Fellahi, S.; Bastard, J.P. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. Diabetes Metab. 2008, 34, 2–11.
5. Balistreri CR, Caruso C and Candore G (2010). The Role of Adipose Tissue and Adipokines in Obesity-Related Inflammatory Diseases. Hindawi Publishing Corporation. Mediators of Inflammation. Volume 2010, Article ID 802078, 19 pages. doi:10.1155/2010/802078.
6. Bell N.H., Shaw S., Turner RT (1984). Evidence that 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits the hepatic production of 25-hydroxyvitamin D in man. J. Clin. Invest. 74: 1540–1544.
7. Bell TD, Demay MB, Burnett-Bowie SA (2010). The biology and pathology of vitamin D control in bone. Journal of Cellular Biochemistry. 111 (1): 7–13.
8. Bland IM, Guthrie-Jones A, Taylor RD, Hill J (2010). Dog Obesity: Veterinary Practices' and Owners' Opinions on Cause and Management Prev Vet Med 94 (3-4), 310-315.
9. Bouillon R, Van Cromphaut S, Carmeliet G (2003). Intestinal calcium absorption: Molecular vitamin D mediated mechanisms. Journal of Cellular Biochemistry. 88 (2): 332–339.
10. Canto, C.; Gerhart-Hines, Z.; Feige, J.N.; Lagouge, M.; Noriega, L.; Milne, J.C.; Elliott, P.J.; Puigserver, P.; Auwerx, J. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD+ metabolism and SIRT1 activity. Nature 2009, 458, 1056–1060.
11. Canto C, Auwerx J. PGC-1 $\alpha$ , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. Curr. Opin. Lipidol. 2009, 20, 98–105.
12. Caton PW, Kieswich J, Yaqoob MM, Holness MJ, Sugden, M.C. Metformin opposes impaired AMPK and SIRT1 function and deleterious changes in core clock protein expression in white adipose

- tissue of genetically-obese db/db mice. *Diabetes Obes. Metab.* 2011, 13, 1097-1104.
13. Chalkiadaki, A.; Guarente, L. High-fat diet triggers inflammation-induced cleavage of SIRT1 in adipose tissue to promote metabolic dysfunction. *Cell. Metab.* 2012, 16, 180–188.
  14. Chang YC, Hee SW, Hsieh ML, Jeng YM, Chuang LM (2015). The Role of Organelle Stresses in Diabetes Mellitus and Obesity: Implication for Treatment. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2015: 972891. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/972891>.
  15. Chang E, Kim Y (2017). Vitamin D Insufficiency Exacerbates Adipose Tissue Macrophage Infiltration and Decreases AMPK/SIRT1 Activity in Obese Rats. *Nutrients* 2017, 9, 338; doi:10.3390/nu9040338. [www.mdpi.com/journal/nutrients](http://www.mdpi.com/journal/nutrients).
  16. de Souza WN, Martini LA (2015). The role of Vitamin D in obesity and inflammation at adipose tissue. *J Obes Metab Res.* 2: 161-166.
  17. Dinca M, Serban M, Sahebkar A, Mikhailidis D, Toth P, Martin S, et al (2016). Does vitamin D supplementation alter plasma adipokines concentrations? A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 107:360-71
  18. Ding C, Gao D, Wilding J, Trayhurn P and Bing C (2012). Horizons in Nutritional Science. Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br J Nutr.* 108 (11):1915-1923.
  19. Fontana, L.; Eagon, J.C.; Trujillo, M.E.; Scherer, P.E.; Klein, S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007, 56, 1010–1013.
  20. Gaidhu, M.P.; Anthony, N.M.; Patel, P.; Hawke, T.J.; Ceddia, R.B. Dysregulation of lipolysis and lipid metabolism in visceral and subcutaneous adipocytes by high-fat diet: Role of ATGL, HSL, and AMPK. *Am J Physiol. Cell. Physiol.* 2010, 298, C961–C971.
  21. Galic, S.; Fullerton, M.D.; Schertzer, J.D.; Sikkema, S.; Marcinko, K.; Walkley, C.R.; Izon, D.; Honeyman, J.; Chen, Z.P.; van Denderen, B.J.; et al. Hematopoietic-derived mouse adipose tissue macrophage inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest* 2011, 121, 4903-4915.
  22. Gallagher JC, Sai A, Templin I, Thomas Smith L (2012). Dose Response to Vitamin D Supplementation in Postmenopausal Women. A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 156 (6):425-437
  23. Gao D, Trayhurn P, Bing C (2013). 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits the cytokine-induced secretion of MCP-1 and reduces monocyte recruitment by human preadipocytes. *Int J Obes.* 37, 357- 365.
  24. Gauthier MS, O'Brien EL, Bigornia S, Mott M, Cacicedo JM, Xu XJ, Gokce N, Apovian C, Ruderman N (2011). Decreased AMP-activated protein kinase activity is associated with increased inflammation in visceral adipose tissue and with whole-body insulin resistance in morbidly obese humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 404, 382–387.
  25. Gesta S, Tseng YH and Kahn CR (2007). Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell.* 131 (2): 242–256.
  26. Ghavamzadeh S, Mobasser M, Mahdavi R (2014). The Effect of Vitamin D Supplementation on Adiposity, Blood Glycated Hemoglobin, Serum Leptin and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Type 2 Diabetic Patients. *Int J Prev Med.*, 5 (9): 1091–1098.
  27. Gillum MP, Kotas ME, Erion DM, Kursawe R, Chatterjee P, Nead KT, Muise ES, Hsiao JJ, Frederick DW, Yonemitsu S et al. (2011). Sirt1 regulates adipose tissue inflammation. *Diabetes* 60, 3235–3245.
  28. Goldner WS, Stoner JA, Thompson J, Taylor K, Larson L, Erickson J, McBride C (2008). Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: A comparison with non-obese controls. *Obes. Surg.* 18,145-150.
  29. Gonzalez-Molero I, Rojo-Martinez G, Morcillo S, Gutierrez C, Rubio E, Perez-Valero V, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Almaraz MC, Colomo N et al. (2013). Hypovitaminosis D and incidence of obesity: A prospective study. *Eur J Clin Nutr* 67, 680–682.
  30. Holick MF (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 80 (6 Suppl): 1678S–1688S.
  31. Jonas MI, Kurylowicz A, Bartoszewicz Z, Lisik W, Jonas M, Wierzbicki Z et al (2015). Interleukins 6 and 15 Levels Are Higher in Subcutaneous Adipose Tissue, but Obesity Is Associated with Their Increased Content in Visceral Fat Depots. *Int J Mol Sci.* 16(10): 25817–25830.
  32. Kershaw EE, Flier JS (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 89 (6): 2548-2556.
  33. Kong J., Li YC (2006). Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibition of adipogenesis in 3t3-L1 cells. *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 290: E916 – E924.
  34. Koszowska A, Nowak J, Dittfeld A, Brończyk-Puzoń A, Kulpok A, Zubelewicz-Szkodzińska B (2014). Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. *Cent Eur J Immunol.* 2:260-264
  35. Laflamme DP (2012). Companion Animals Symposium: Obesity in dogs and cats: What is wrong with being fat? *J. Anim. Sci.* 2012.90:1653–1662.
  36. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J and Gualillo O (2007). Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 3 (12): 716–724.
  37. Lorente-Cebrian S, Eriksson A, Dunlop T, Mejhert N, Dahlman I, Astrom G, Sjolín E, Wahlen K, Carlberg C, Laurencikiene J et al. (2012). Differential effects of 1  $\alpha$ , 25-dihydroxycholecalciferol on MCP-1 and adiponectin production in human white adipocytes. *Eur. J. Nutr.* 2012, 51, 335–342.
  38. Maggi S, Siviero P, Brocco E, Albertin M, Romanato G, Crepaldi G (2013). Vitamin D deficiency, serum leptin and osteoprotegerin levels in older diabetic patients: an input to new research avenues. *Acta Diabetol.* 51 (3): 461–469.
  39. Mutt SJ, Karhu T, Lehtonen S, Lehenkari P, Carlberg C, Saarnio J, Sebert S, Hypponen E, Jarvelin MR, Herzig KH (2012). Inhibition of cytokine secretion from adipocytes by 1,25-dihydroxyvitamin D (3) via the NF- $\kappa$ B pathway. *FASEB J.* 26, 4400-4407.
  40. Pappas S (2010). Obesity On the Rise in Animals. *Live Science Contributor | November 23.* <http://www.livescience.com/10277-obesity-rise-animals.html>. Erişim tarihi: 27.04.2017.
  41. Pereira-Santos AM, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB (2015). Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 16 (4): 341-349.
  42. Rodriguez-Rodriguez E, Aparicio A, Andres P, Ortega RM (2014). Moderate Vit D deficiency and inflammation related markers in overweight/obese schoolchildren. *Int.J. Vitam. Nutr. Res.*, 84, 98-107.
  43. Rossmeisl M, Flachs P, Brauner P, Sponarova J, Matejkova O, Prazak T, Ruzickova J, Bardova K, Kuda O, Kopecky J (2004). Role of energy charge and AMP-activated protein kinase in adipocytes in the control of body fat stores. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord* 28 (Suppl4), S38-S44.
  44. Selting KA, Sharp CR, Ringold R, Thamm DH, Backus R (2014). Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in dogs-correlation with health and cancer risk. *Vet Comp Oncol./veo.* 12101.
  45. Seppa N. Link between obesity and vitamin D clarified. People carrying gene variants tied to weight also prone to deficiency. *Science News.* February 5, 2013. <https://www.sciencenews.org/article/link-between-obesity-and-vitamin-d-clarified>.
  46. Sergeev I. (2009). 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces Ca<sup>2+</sup>-mediated apoptosis in adipocytes via activation of calpain and caspase-12. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 384:18–21.



47. Silver R J (2015). Vitamin D In Dogs & Cats. *Intrigrative Veteriner Care*. <http://ivcjournal.com/vitamin-d-in-dogs-cats/>
48. Skurk, T.; Alberti-Huber, C.; Herder, C.; Hauner, H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, 1023–1033.
49. Soskić S, Stokić E, Isenović ER. The relationship between vitamin D and obesity. *Obes Rev.* 2012 Jul;13 (7): 592 - 605.
50. Spalding, K.L.; Arner, E.; Westermarck, P.O.; Bernard, S.; Buchholz, B.A.; Bergmann, O.; Blomqvist, L.; Hoffstedt, J.; Naslund, E.; Britton, T.; et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008, 453, 783–787.
51. Spoto B, Di Betta E, Mattace-Raso F, Sijbrands E, Vilarde A, Parlongo RM, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine gene expression in subcutaneous and visceral fat in severe obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24 (10): 1137–1143.
52. Sun X, Zemel MB (2007). Calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulation of adipokine expression. *Obesity* 15, 340-348.
53. Sun X, Zemel MB (2008). Calcitriol and calcium regulate cytokine production and adipocyte-macrophage cross-talk. *J. Nutr. Biochem.* 19, 392–399.
54. Trayhurn P, Beattie JH (2001). Physiological role of adipose tissue: White adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc. Nutr. Soc.* 60, 329–339.
55. Tremblay S, 2015. Vitamin D and Hormonal Imbalances.
56. Tripathi YB, Pandey V (2012). Obesity and endoplasmic reticulum stresses. *Front Immunol.* 3240.
57. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. (2013). Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med.* 10 (2): e1001383. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001383>.
58. Wakshlag JJ, Strube AM, Levine CB et al., (2011). The effects of weight loss on adipokines and markers of inflammation in dogs. *Br J Nutr.* 106: S11- S14.
59. Watkins RR, Lemonovich TL, Salata RA (May 2015). “An update on the association of vitamin D deficiency with common infectious diseases”. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* 93 (5): 363–368.
60. Weisberg SP; McCann D; Desai M; Rosenbaum M; Leibel RL; Ferrante AW Jr (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Investig.*, 112, 1796-1808.
61. WHO 2014. World health statistics. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112738/1/9789240692671\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112738/1/9789240692671_eng.pdf).
62. WHO, 2016. Obesity and overweight. <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs311/en>
63. Wong KE, Szeto FL, Zhang W, Ye H, Kong J, Zhang Z, Sun XJ, Li YC (2009). Involvement of the vitamin D receptor in energy metabolism: Regulation of uncoupling proteins. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 296, E820–E828.
64. Wong KE, Kong J, Zhang W, Szeto FL, Ye H, Deb DK, Brady MJ, Li YC (2011). Targeted expression of human vitamin D receptor in adipocytes decreases energy expenditure and induces obesity in mice. *J Biol Chem.*, 286, 33804–33810
65. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF (2000). Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *American Journal of Clinical Nutrition.* Volume 72 (3): 690-693.
66. Wozniak SE, Gee L L, Wachtel MS and Frezza EE (2009). Adipose tissue: the new endocrine organ? a review article. *Digestive Diseases and Sciences*, 54 (9): 1847–1856.
67. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA et al.. (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 112, 1821-1830.
68. Yang Z, Kahn BB, Shi H, Xue BZ (2010). Macrophage alpha1 AMP-activated protein kinase (alpha1AMPK) antagonizes fatty acid-induced inflammation through SIRT1. *J. Biol. Chem.* 285, 19051–19059.
69. Yılmaz, M (2015). Hayvanlarda Obezite. <http://thekedi.com/hayvanlarda-obezite/>.
70. Zujaja-Tul-Noor Hamid Mehmood and Dimitrios Papandreou (2014). An Updated Mini Review of Vitamin D and Obesity: Adipogenesis and Inflammation State. *Front Physiol.* 24; 5, 228.
71. Zemel MB. (2002). Regulation of adiposity and obesity risk by dietary calcium: mechanisms and implications. *J Am Coll Nutr.* 21: 146S–151S.
72. <http://www.haberturk.com/saglik/haber/1044090>. Erişim tarihi: 22.04.2017
73. [https://en.wikipedia.org/wiki/Vitamin\\_D](https://en.wikipedia.org/wiki/Vitamin_D). Erişim tarihi: 30.03.2017.
74. [https://en.wikipedia.org/wiki/Vitamin\\_D\\_deficiency](https://en.wikipedia.org/wiki/Vitamin_D_deficiency). Erişim tarihi: 30.03.2017